

Uji Senyawa Proantosianidin Daun Matoa terhadap Reseptor *Hiv-1* Integrase Secara *In Silico*

Gheavanya Azhari Tamim, Anggi Arumsari, Amir Musadad Miftah

Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung, Bandung, Indonesia

email: gheavanyaazharitamim@gmail.com, anggiarumsari@yahoo.com, amir.musadad.miftah@gmail.com

ABSTRACT: HIV-1 Integrase is an enzyme involved in the replication cycle of the retrovirus. This research aims to prove activity proanthocyanidin compound to inhibition HIV-1 Integrase by *in silico* and compare with raltegravir compound which is commercially available and used clinically to find compound has the best anti-HIV activity. The method used is molecular docking in a way docking proantosianidin compound and raltegravir compound with HIV-1 Integrase macromolecule, the next is toxicity test both compounds. Research result obtained proanthocyanidin compound which has the best anti-HIV activity compared to that raltegravir compound because it has a bond free energy value (ΔG) and a smaller inhibition constant (KI). The smaller values of ΔG and KI then a compound has better affinity. Proanthocyanidin compounds have lower levels of toxicity than raltegravir compound because they are negative for carcinogenic and genotoxic.

Keywords: HIV-1 Integrase, Proanthocyanidin, *in silico*

ABSTRAK: *HIV-1 Integrase* merupakan suatu enzim yang terlibat dalam replikasi retrovirus sehingga enzim ini dapat dijadikan sebagai target yang layak dalam pengobatan anti-HIV. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan aktivitas senyawa proantosianidin terhadap penghambatan *HIV-1 Integrase* secara *in silico* dan membandingkan dengan senyawa raltegravir yang sudah tersedia secara komersil dan digunakan secara klinis untuk menemukan senyawa yang memiliki aktivitas anti-HIV yang paling baik. Metode yang digunakan adalah *molecular docking* dengan cara *docking* senyawa proantosianidin dan senyawa raltegravir dengan makromolekul *HIV-1 Integrase* yang selanjutnya dilakukan uji toksisitas dari kedua senyawa tersebut. Hasil penelitian yang diperoleh yaitu senyawa proantosianidin merupakan senyawa yang memiliki aktivitas anti-HIV lebih baik dibandingkan dengan senyawa raltegravir karena memiliki nilai energi bebas ikatan (ΔG) dan konstanta inhibisi (KI) lebih kecil. Semakin kecil nilai ΔG dan KI maka suatu senyawa memiliki afinitas yang lebih baik. Senyawa proantosianidin memiliki tingkat toksisitas yang lebih rendah dibandingkan senyawa raltegravir karena negatif terhadap karsinogenik dan genotoksik.

Kata kunci: HIV-1 Integrase, Proantosianidin, *in silico*.

1 PENDAHULUAN

Berdasarkan data umum WHO tentang epidemi HIV di negara berpenghasilan rendah dan menengah, pada tahun 2018 diperkirakan 37,9 juta orang di dunia hidup dengan HIV 23,3 juta orang menerima pengobatan antiretroviral pada akhir 2018 dan 62% manusia yang hidup dengan HIV juga menerima pengobatan antiretroviral pada tahun 2018. Asia Tenggara menduduki peringkat kedua sebagai penderita HIV terbanyak setelah Afrika, yaitu sebesar 3,8 juta orang (WHO, 2018).

Sampai saat ini belum ada obat untuk infeksi HIV, namun ada pengobatan untuk orang yang mengalami HIV agar hidup lebih lama dan sehat

yaitu terapi antiretroviral (ARV). Pengobatan ARV ini memiliki efek lebih rendah dalam menekan replikasi HIV dan memiliki resiko resistensi yang besar (Trickey et al., 2017). Oleh karena itu, perlu dilakukan pengembangan regimen obat yang efektif untuk menekan virus HIV didalam tubuh.

Menurut Suedee dkk (2013), ekstrak daun matoa (*Pometia pinnata*) memiliki aktivitas anti-HIV terkuat karena terdeteksi mengandung senyawa Proantosianidin A2 dengan nilai IC_{50} yaitu 30,1 μ M. Sehingga, ekstrak daun matoa ini dapat dijadikan alternatif dalam pengobatan HIV. *Pometia pinnata* merupakan tanaman khas dari Papua Barat dan termasuk ke dalam spesies

Sapidanceae, famili yang sama dengan leci dan lengkeng. Tanaman ini biasanya digunakan untuk berbagai keperluan. Buah matoa memiliki cita rasa yang unik yaitu campuran rasa dari lengkeng, rambutan dan durian. Benihnya dapat dikonsumsi setelah dipanggang dan kayu tanaman ini dapat digunakan untuk industri kayu (Faustina & Santoso, 2014).

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat disimpulkan rumusan masalah dari penelitian ini yaitu bagaimana aktivitas proantosianidin terhadap *HIV-1 IN* secara *in silico* dan model interaksi antara senyawa proantosianidin terhadap sisi pengikatan (*binding site*) enzim *HIV-1*. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk membuktikan aktivitas senyawa proantosianidin terhadap *HIV-1 integrase* secara *in silico* dan mengkaji model interaksi antara senyawa proantosianidin dengan enzim *HIV-1 integrase* pada sisi pengikatan. Manfaat dari penelitian ini apabila senyawa proantosianidin dapat berikatan dengan enzim *HIV-1 integrase* maka dapat digunakan sebagai kandidat obat pada pengobatan HIV-AIDS dengan toksisitas yang rendah.

2 LANDASAN TEORI

Human Immunodeficiency Virus (HIV) merupakan suatu virus RNA dari famili *Retrovirus* dan subfamily *Lentiviridae*. HIV akan menyerang sel darah putih khusus atau limfosit yang berfungsi sebagai sistem perlawanan tubuh dari infeksi (Nugraha, 2010). Infeksi HIV dapat menyebabkan terjadinya penurunan fungsi sistem imun secara bertahap, hal itu terjadi karena penurunan sel T pada infeksi HIV (Yuliyanasari, 2017). AIDS atau singkatan dari *Acquired Immune Deficiency Syndrome* merupakan suatu kondisi immunosupresif yang berkaitan erat dengan berbagai infeksi oportunistik, neoplasma sekunder, serta manifestasi neurologic tertentu akibat infeksi HIV. Penyakit ini dapat ditularkan melalui kontak seksual, penggunaan jarum suntik secara bersamaan, menerima darah dari orang yang terinfeksi AIDS serta alat-alat untuk transfusi darah dan ibu hamil yang terinfeksi AIDS dapat menularkan penyakit kepada janin dalam kandungannya (Nugraha, 2010). Saat ini hanya ada satu HIV-1 inhibitor yaitu raltegravir yang tersedia secara komersil dan digunakan sebagai pengobatan klinis. Raltegravir merupakan jenis ART termasuk golongan penghambat HIV

pertama.

Proantosianidin atau tannin terkondensasi merupakan oligomer atau polimer unit flavan-3-ol yang didistribusikan secara luas pada kelompok tumbuhan seperti apel, blueberry, coklat, anggur dan kulit pinus. Flavonoid merupakan suatu metabolit sekunder dari polifenol dan ditemukan secara luas pada tanaman dan makanan serta memiliki berbagai efek biologis seperti antivirus, anti-inflamasi (Wang et al., 2016), kardioprotektif, antidiabetes, antikanker (Marzouk, 2016) anti penuaan, antioksidan (Munhoz et al., 2014) dan sebagainya.

HIV-1 Integrase merupakan suatu enzim yang terlibat dalam replikasi *retrovirus*. *HIV-1 integrase* merupakan target yang rasional digunakan untuk pengobatan HIV dan mencegah AIDS. Penghambatan yang dilakukan terhadap aktivitas integrase memiliki indeks terapi yang tinggi karena sel inang tidak memiliki protein yang aktivitasnya serupa dengan *HIV-1 integrase* (Hutapea & Oktavian, 2013).

Upaya pengembangan obat dilakukan untuk mendapatkan obat baru yang memiliki aktivitas lebih baik dan tingkat toksisitas yang rendah. Upaya untuk mendapatkan obat baru dapat dilakukan dengan rancangan obat melalui modifikasi struktur. Metode yang digunakan untuk pengembangan obat baru adalah pemodelan molekul atau disebut juga uji *in silico*. Metode ini dilakukan untuk merangsang, menemukan dan mengoptimasi senyawa bioaktif pada proses pengembangan obat. Metode ini lebih efektif digunakan dibandingkan dengan metode *in vitro* dan *in vivo* dalam hal waktu, biaya dan energi yang dibutuhkan dan dapat diketahui aktivitas senyawa tanpa harus melakukan sintesis senyawa terlebih dahulu (Suhud et al., 2017).

METODOLOGI PENELITIAN

Pertama dilakukan preparasi molekul senyawa uji dengan cara menggambar struktur dua dimensi dan tiga dimensi senyawa uji menggunakan *software ChemBioDraw* versi 16.0 dan *software ChemDrawUltra 3D* versi 16.0. Kemudian dilakukan optimasi geometri senyawa uji menggunakan *software Gaussian* versi 5.0 dan *software GaussView* versi 0.9. Selanjutnya dilakukan preparasi makromolekul *HIV-1 Integrase* dengan cara mengunduh pada web rcsb.org (*Protein Data Bank*) dengan kode PDB

4NYF kemudian dilakukan penghapusan molekul air dan pemisahan ligan alami yang selanjutnya dilakukan penambahan atom Hidrogen dan muatan parsial.

Tahap selanjutnya yaitu dilakukan validasi metode docking dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2. Kemudian dilakukan simulasi docking antara *HIV-1 integrase* dengan senyawa proantosianidin dan raltegravir dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2. Hasil docking yang didapat dilakukan analisis dengan menggunakan *software BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2016*, dimana dari hasil analisis data docking pada sisi *binding site*, yang meliputi interaksi residu asam amino. Selanjutnya tahap akhir yang dilakukan yaitu uji toksisitas senyawa uji menggunakan *software Toxtree* versi 3.1.0.

3 HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Preparasi Molekul Senyawa Uji

Preparasi molekul senyawa uji dilakukan dengan cara menggambarkan struktur dua dimensi dan tiga dimensi senyawa uji menggunakan *software ChemBioDraw* versi 16.0 dan *software ChemDrawUltra* versi 16.0. Senyawa uji yang digunakan pada penelitian ini adalah senyawa proantosianidin dan senyawa raltegravir. Penggambaran struktur molekul senyawa uji dapat menentukan sifat fisika kimia dengan menggunakan tiga parameter yaitu ClogP, CMR, dan BM. Penentuan sifat fisika kimia ini sesuai dengan aturan *Lipinski's Rules of Five* karena aturan tersebut merupakan aturan dasar yang digunakan dalam pengembangan obat baru. Berikut ini merupakan hasil dari parameter yang digunakan dalam menentukan sifat fisika kimia:

Tabel 1 Hasil Penentuan Sifat Fisika Kimia Menggunakan Parameter ClogP

Senyawa	ClogP
Proantosianidin	0,72653
Raltegravir	0,794324

Dalam aturan *Lipinski's* dinyatakan bahwa

nilai ClogP tidak lebih dari 5. Dilihat dari tabel diatas, bahwa senyawa proantosianidin dan senyawa raltegravir memiliki nilai ClogP tidak lebih dari 5 sehingga kedua senyawa ini memenuhi aturan *Lipinski's Rules of Five*. Semakin besar nilai ClogP maka semakin hidrofobik molekul tersebut dan memungkinkan molekul tersebut memiliki toksisitas yang tinggi karena akan lebih lama tertahan pada *lipid bilayer* dan terdistribusi secara luas di dalam tubuh sehingga selektifitas ikatan akan berkurang terhadap enzim target. Nilai ClogP yang cenderung negatif juga tidak baik karena molekul tersebut tidak dapat melewati membran *lipid bilayer* (Syahputra et al., 2014).

Tabel 2 Hasil Penentuan Sifat Fisika Kimia Menggunakan Parameter CMR

Senyawa	CMR
Proantosianidin	14,31
Raltegravir	100,538

Dalam aturan *Lipinski's* dinyatakan bahwa nilai CMR berada pada rentang 40-130. Dilihat dari tabel diatas, bahwa senyawa proantosianidin dan senyawa raltegravir memiliki nilai CMR dibawah rentang 40-130 sehingga kedua senyawa ini tidak memenuhi aturan *Lipinski's Rules of Five*. Kedua senyawa ini berdasarkan parameter CMR memiliki solubilitas yang kurang baik untuk menembus membran sel oleh difusi pasif (Syahputra et al., 2014).

Tabel 3 Hasil Penentuan Sifat Fisika Kimia Menggunakan Parameter BM

Senyawa	Bobot Molekul (g/mol)
Proantosianidin	576,51
Raltegravir	416,37

Dalam aturan *Lipinski's* dinyatakan bahwa bobot molekul tidak lebih dari 500 Da. Dilihat dari tabel diatas, bahwa senyawa proantosianidin memiliki bobot lebih dari 500 Da sehingga senyawa ini tidak memenuhi aturan *Lipinski's Rules of Five*. Dapat disimpulkan bahwa senyawa proantosianidin akan mengalami kesulitan dalam menembus membrane *lipid bilayer* karena

memiliki bobot molekul lebih dari 500 Da.

Dilihat dari ketiga parameter yang digunakan untuk menentukan sifat fisika kimia senyawa uji dan senyawa pembanding, dapat disimpulkan bahwa senyawa yang paling baik dan mendekati aturan *lipinski's of rule five* adalah senyawa raltegravir.

Optimasi Geometri Senyawa Uji

Optimasi geometri senyawa uji dilakukan untuk memperoleh struktur yang paling stabil dengan dengan cara menghitung energi minimum menggunakan *software Gaussian* versi 5.0 dan *software GaussianView* versi 0.9 dengan metode DFT (*Density Functional Theory*) dan basis set 3-21G. Pada tahap optimasi geometri ini diperoleh nilai energi total dan HOMO-LUMO. Berikut ini merupakan hasil yang diperoleh:

Tabel 4 Hasil Penetapan Energi Total

Senyawa	Energi Total (kkal/mol)
Proantosianidin	-2206,5613
Raltegravir	-1570,5682

Dilihat dari tabel diatas bahwa senyawa proantosianidin memiliki nilai energi total lebih rendah dibandingkan dengan senyawa raltegravir sehingga senyawa proantosianidin merupakan senyawa yang lebih stabil untuk membentuk kompleks.

Tabel 5 Hasil Penetapan Energi HOMO-LUMO

Senyawa	HOMO (eV)	LUMO (eV)	Egap (eV)
Proantosianidin	-0,1979	-0,0120	0,1859
Raltegravir	-0,2302	-0,0726	0,1577

Dilihat dari tabel diatas, senyawa proantosianidin memiliki kemampuan yang lebih baik karena memiliki energi HOMO lebih besar sehingga memiliki kemampuan memberikan elektron yang lebih baik dan senyawa raltegravir memiliki kemampuan lebih tinggi dalam menerima elektron karena memiliki energi LUMO yang lebih rendah. Selain itu, senyawa raltegravir memiliki Egap yang lebih rendah, sehingga senyawa raltegravir lebih stabil karena dapat memicu terjadinya interaksi antara ligan dengan reseptor menjadi lebih besar, sehingga dapat menghasilkan aktivitas biologis yang lebih baik (Muttaqin et al., 2014).

Preparasi Makromolekul *HIV-1 Integrase*

Makromolekul yang digunakan pada penelitian kali ini adalah enzim *HIV-1 integrase* yang merupakan suatu protein yang memiliki bobot molekul 32 Da dan dapat dimanfaatkan dalam pengobatan HIV dan AIDS karena memiliki aktivitas integrasi. Makromolekul *HIV-1 integrase* diunduh pada web www.rcsb.org (*Protein Data Bank*) dengan kode PDB 4NYF. Makromolekul ini terdiri dari ligan alami yaitu BI224436. Penghambatan yang dilakukan oleh enzim tersebut memberikan indeks terapi yang tinggi karena sel inang tidak memiliki protein yang serupa dengan *HIV-1 integrase* (Hutapea & Oktavian, 2013). Tahap selanjutnya yaitu penghapusan molekul air dan pemisahan *HIV-1 integrase* dengan ligan alaminya (BI224436). Hal ini dilakukan karena pada saat mengunduh makromolekul di situs .pdb, makromolekul masih terikat dengan ligan alami dan mengandung banyak molekul air atau residu non-standard. Residu ini harus dihilangkan agar tidak mengganggu proses penambatan molekul. Apabila makromolekul masih berikatan dengan ligan alami, maka dapat mengganggu pengikatan dengan ligan lain dan jika masih terdapat molekul H₂O kemungkinan terjadi pengikatan antara ligan dengan molekul air melalui ikatan hidrogen sehingga dapat mengganggu proses penambatan. Langkah selanjutnya dilakukan penambahan atom hidrogen agar tidak mempengaruhi pengikatan yang terjadi dan dilakukan penambahan muatan parsial *Gasteiger charge* untuk memperbaiki muatan (Frengki et al., 2013).

Validasi Metode Docking

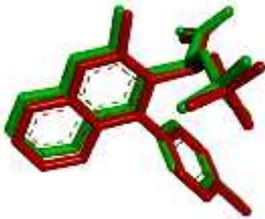
Validasi metode docking dilakukan dengan menggunakan *software MGL Tools* versi 1.5.6 yang dilengkapi dengan *Autodock Tools* versi 4.2. Validasi metode docking dilakukan untuk memperoleh metode yang cocok untuk simulasi docking senyawa uji. Validasi *molecular docking* dilakukan dengan mendocking kembali reseptor *HIV-1 integrase* dengan BI224436 sebagai ligan alami. Parameter yang digunakan pada validasi metode *molecular docking* adalah nilai RMSD (*Root Mean Square Deviation*). Metode dikatakan telah valid apabila diperoleh nilai RMSD $< 2 \text{ \AA}$, jika nilai RMSD $> 2 \text{ \AA}$ maka dapat dikatakan metode tidak valid. Semakin kecil nilai RMSD yang diperoleh menunjukkan semakin baik posisi ligan yang diprediksi karena semakin mendekati konformasi *native* (Agistia Dany Dwi et al, 2013).

Berikut ini merupakan hasil validasi metode docking menggunakan parameter RMSD:

Tabel 6 Hasil Validasi Metode Molecular Docking

Rank	Sub-Rank	Run	Binding Energy	Cluster RMSD	Reference RMSD	Grup Patteren
1	1	92	-7.59	0.00	0.42	RANKING
1	2	21	-7.59	0.03	0.42	RANKING
1	3	77	-7.58	0.03	0.42	RANKING
1	4	16	-7.58	0.03	0.42	RANKING
1	5	69	-7.58	0.14	0.47	RANKING
1	6	57	-7.58	0.14	0.46	RANKING
1	7	41	-7.58	0.05	0.43	RANKING
1	8	85	-7.58	0.14	0.47	RANKING
1	9	70	-7.58	0.14	0.47	RANKING
1	10	55	-7.58	0.14	0.47	RANKING

Dari tabel diatas diperoleh data bahwa metode yang digunakan telah tervalidisasi karena nilai RMSD yang diperoleh 2 \AA sehingga dapat digunakan untuk tahap selanjutnya yaitu docking senyawa uji yang dapat dibuktikan dengan gambar visualisasi ligan alami sebelum dilakukan validasi dan ligan alami setelah dilakukan validasi.



Gambar 1 Visualisasi Ligan Alami Sebelum Validasi (Warna Hijau) dan Ligan Alami Setelah Validasi (Warna Merah)

Simulasi Docking antara Reseptor dan Senyawa Uji

Simulasi docking dilakukan dengan mendocking *HIV-1 integrase* dengan senyawa proantosianidin dan senyawa raltegravir. Tahap ini dilakukan untuk memprediksi interaksi yang terjadi antara ligan uji dengan reseptor target sehingga memiliki afinitas yang lebih baik dan mengetahui konformasi interaksi senyawa uji pada sisi aktif reseptornya. Hasil docking yang diperoleh adalah nilai G (energi bebas ikatan) dan KI (konstanta inhibisi) (Muttaqin, 2019).

Tabel 7 Hasil Energi Bebas Ikatan dan Konstanta Inhibisi

Senyawa	Energi Bebas Ikatan (ΔG) (kcal/com)	Konstanta Inhibisi (KI) (μM)
Proantosianidin	-7,21	5,51
Raltegravir	-6,60	14,48

Analisis hasil docking dilakukan dengan

menganalisis energi bebas ikatan (G) dan konstanta inhibisi (KI) yang berkaitan dengan afinitas pengikatan/kemampuan suatu obat berikatan dengan reseptor (Muttaqin, 2019). Dilihat dari tabel diatas, kedua ligan uji memiliki nilai energi bebas ikatan (G) < 0 , menunjukkan bahwa ligan uji memiliki afinitas pada sisi aktif reseptor atau terjadi interaksi antara senyawa dengan reseptor *HIV-1 integrase*. Senyawa yang memiliki afinitas pengikatan yang lebih rendah menunjukkan bahwa suatu senyawa tersebut membutuhkan sedikit energi untuk berikatan atau berinteraksi dengan reseptor sehingga dapat disimpulkan bahwa semakin rendah nilai G dan KI pengikatan maka semakin besar potensi berinteraksi dengan protein target (Muttaqin, 2019). Dari kedua senyawa tersebut yang memiliki afinitas terbaik yaitu senyawa proantosianidin karena memiliki nilai G dan KI terendah dibandingkan senyawa raltegravir.

Analisis Hasil Docking

Setelah mendapatkan hasil docking berupa energi ikatan dan konstanta inhibisi selanjutnya dilakukan analisis dengan menggunakan software *BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2016*, dimana hasil analisis docking ini dapat dilihat dari residu-residu asam amino. Penambatan molekul dilakukan antara senyawa proantosianidin dan senyawa raltegravir terhadap reseptor *HIV-1 integrase* menggunakan software *BIOVIA Discovery Studio 2016*.

Sisi aktif (*active site/binding site*) enzim merupakan daerah spesifik pada makromolekul dimana substansi akan terikat dan mengalami reaksi kimia. Sisi aktif enzim dapat ditentukan oleh sejumlah susunan residu asam amino yang terlibat. Berikut ini merupakan hasil residu asam amino yang diperoleh:

Tabel 8 Hasil Residu Asam Amino

Senyawa Proantosianidin			Senyawa Raltegravir		
Residu	Tipe Ikatan	Jarak (Å)	Residu	Tipe Ikatan	Jarak (Å)
Gln95	Hidrogen	2.4819	Thr174	Hidrogen	2.9314
Trp132-Gln168	Hidrogen	3.1213	Trp132-Gln168	Hidrogen	3.1213
Thr125	Hidrogen	2.2600	Gln168	Hidrogen	1.6960
Thr174	Hidrogen	2.4780	Glu170	Hidrogen	1.9360
Gln168	Hidrogen	1.9993	Ala98	Halogen	2.7362
Gln95	Hidrogen	1.8564	Thr174	Hidrogen	3.5503
His171	Hidrogen	3.3470	Met178-Trp132	Hidrofbik	3.7802
Met178-Trp132	Hidrogen	3.7802	Met178-Trp132	Other	4.0357
Ala128	Hidrofbik	3.7444	Ala129	Hidrofbik	4.2811
Met178-Trp132	Hidrofbik	4.4785	Leu102	Hidrofbik	4.0646
Trp132-Met178	Hidrofbik	4.4579	Ala169	Hidrofbik	4.6088
Trp132	Hidrofbik	4.0095	Trp132-Met178	Hidrofbik	4.4579
Ala98	Hidrofbik	5.2177	Trp132	Hidrofbik	4.1222
Ala169	Hidrofbik	5.2335	Trp132	Hidrofbik	4.6369
Ala98	Hidrofbik	5.3340	Ala98	Hidrofbik	4.3401
Ala129	Hidrofbik	4.1481			

Prediksi Toksisitas Senyawa Uji

Prediksi toksisitas dilakukan terhadap senyawa proantosianidin dan senyawa raltegravir menggunakan *software toxtree*. Parameter yang digunakan pada uji toksisitas yaitu parameter *Cramer Rules*, *Benigni/Bossa Rulebase* dan *Kroes TTC decision tree*. *Cramer Rules* digunakan untuk melihat tingkatan toksisitas dari gugus fungsinya. *Benigni / Bossa rulebase* untuk mengetahui apa senyawa tersebut dapat menyebabkan karsinogenisitas dan mutagenisitas sedangkan *Kroes TTC decision tree* digunakan untuk memperkirakan ambang batas paparan senyawa obat pada manusia (Ruswanto et al., 2015).

Tabel 9 Hasil Uji Toksisitas Senyawa Uji

Parameter	Proantosianidin	Raltegravir
<i>Cramer Rules</i>	High (Class III)	High (Class III)
<i>Kroes TTC decision tree</i>	Substance would not be expected to be a safety concern	Substance would not be expected to be a safety concern
<i>Benigni/Rossa rulebase</i>	Negative for nongenotoxic carcinogenicity	Structure alert for nongenotoxic carcinogenicity

Dilihat dari tabel diatas, berdasarkan parameter *Cramer Rule* bahwa senyawa proantosianidin dan senyawa raltegravir memiliki toksisitas High (Class III) yang artinya konsentrasi yang tinggi dari senyawa proantosianidin dan senyawa raltegravir tidak terjamin keamanan dalam penggunaannya. Tingkat toksisitas *Class III* menyebutkan bahwa struktur kimia pada kelas ini dilihat dari segi keamanannya memberikan pengaruh yang tidak terlalu kuat. Tingkat toksisitas ini juga mungkin memiliki toksisitas yang cukup berarti, misalnya memiliki substansi heterosiklik, heteroaromatik dan siklik dan yang sebagian memiliki rantai samping gugus

fungsional yang reaktif. Uji *Cramer Rules* ini berdasarkan gugus fungsi yang dimiliki oleh senyawa proantosianidin memiliki gugus fungsi yang dapat meningkatkan toksisitas yaitu heterosiklik (Ruswanto et al., 2015). Menurut parameter *Kroes TTC decision tree*, kedua senyawa tersebut termasuk pada kategori 1 yaitu senyawa tersebut diduga tidak aman dan memiliki resiko bagi kesehatan. Menurut parameter *Benigni/Bossa rulebase*, senyawa prosantosianidin tidak bersifat karsinogenik karena hasil yang diperoleh menunjukkan negatif terhadap nongenotoksik karsinogenik sedangkan senyawa raltegravir menunjukkan hasil positif terhadap genotoksik karsinogenik. Pada parameter ini tidak ditunjukkan resiko mutagenisitas (Ruswanto dkk, 2018).

4 KESIMPULAN

Pada penelitian ini telah dilakukan uji *in silico* reaktivitas reseptor *HIV-1 integrase* terhadap senyawa proantosianidin dan senyawa raltegravir. Berdasarkan hasil simulasi *docking* antara reseptor *HIV-1 integrase* dengan senyawa proantosianidin dan senyawa raltegravir, bahwa senyawa proantosianidin memiliki afinitas terbaik karena secara memiliki nilai *G* dan *KI* yang lebih rendah dibandingkan senyawa raltegravir. Dan senyawa proantosianidin juga diprediksi memiliki resiko toksisitas yang rendah dibandingkan dengan senyawa raltegravir berdasarkan ketiga parameter toksisitas yang digunakan.

SARAN

Penelitian ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan melakukan pada skala laboratorium untuk membuktikan aktivitas proantosianidin terhadap reseptor *HIV-1 integrase* sehingga dihasilkan kandidat obat yang terjamin mutu, khasiat dan keamanannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Frengki., Saura, E. R., & -, R. (2013). STUDI INTERAKSI KURKUMIN-ARTEMISIN DAN TURUNANNYA TERHADAP RESEPTOR SARCOENDOPLASMA RETICULUM Ca²⁺ SECARA IN SILICO. *Jurnal Medika Veterinaria*.
- Agistia Dany Dwi, Hari Purnomo, Maulana Tegar,

- A. E. N. (2013). No Title. *INTERACTION BETWEEN ACTIVE COMPOUNDS FROM Aegle Marmelos CORREA AS ANTI INFLAMMATION AGENT WITH COX-1 AND COX-2 RECEPTOR*, 18(2), 80–87.
- Faustina, F. C., & Santoso, F. (2014). Extraction of Fruit Peels of Pometia Pinnata and Its Antioxidant and Antimicrobial Activities. *J. Pascapanen*.
- Hutapea, H., & Oktavian, A. (2013). *Kloning Fragmen DNA Pengkode Integrase (int) HIV (Human Immunodeficiency Virus) 1 Pada Escherichia Coli JM109*. April, 59–65.
- Marzouk, M. M. (2016). Flavonoid constituents and cytotoxic activity of *Erucaria hispanica* (L.) Druce growing wild in Egypt. *Arabian Journal of Chemistry*.
- Munhoz, V. M., Longhini, R., Souza, J. R. P., Zequi, J. A. C., Mello, E. V. S. L., Lopes, G. C., & Mello, J. C. P. (2014). Extraction of flavonoids from *Tagetes patula*: Process optimization and screening for biological activity. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*.
- Muttaqin, F. Z. (2019). STUDI MOLECULAR DOCKING, MOLECULAR DYNAMIC, DAN PREDIKSI TOKSISITAS SENYAWA TURUNAN ALKALOID NAFTIRIDIN SEBAGAI INHIBITOR PROTEIN KASEIN KINASE 2- PADA KANKER LEUKEMIA.
- Muttaqin, F. Z., Andriani, R., & Damayanti, S. (2014). Analisis In Silico Genistein Dan Analognya Sebagai Inhibitor Kanker Payudara Reseptor Estrogen Alfa Positif (Er +). *Jurnal Farmasi Galenika*.
- Nugraha, B. D. (2010). *It's All About Sex A-Z tentang Sex*.
- Ruswanto, R., Mardhiah, M., Mardianingrum, R., & Novitriani, K. (2015). Sintesis Dan Studi in Silico Senyawa 3-Nitro-N'-[(Pyridin-4-Yl) Carbonyl]Benzohydrazide Sebagai Kandidat Antituberkulosis. *Chimica et Natura Acta*, 3(2).
- Suhud, F., Siswandono, S., & Budiati, T. (2017). Sintesis dan Uji Aktivitas Senyawa 1-Benzil-3-benzoilurea Tersubstitusi Bromo, Kloro, Floro dan Triflorometil pada posisi para sebagai Agen Antiproliferatif. *Media Pharmaceutica Indonesiana (MPI)*.
- Syahputra, G., Ambarsari, L., & Sumaryada, T. (2014). Simulasi Docking Kurkumin Enol , Bismetoksikurkumin Dan Analognya Sebagai Inhibitor Enzim 12-Lipoksigenase. *Jurnal Biofisika*.
- Trickey, A., May, M. T., Vehreschild, J. J., Obel, N., Gill, M. J., Crane, H. M., Boesecke, C., Patterson, S., Grabar, S., Cazanave, C., Cavassini, M., Shepherd, L., Monforte, A. d. A., van Sighem, A., Saag, M., Lampe, F., Hernando, V., Montero, M., Zangerle, R., ... Sterne, J. A. C. (2017). Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet HIV*.
- Wang, Q., Jin, J., Dai, N., Han, N., Han, J., & Bao, B. (2016). Anti-inflammatory effects, nuclear magnetic resonance identification, and high-performance liquid chromatography isolation of the total flavonoids from *Artemisia frigida*. *Journal of Food and Drug Analysis*.
- Yuliyanasari, N. (2017). Global Burden Disease – Human Immunodeficiency Virus – Acquired Immune Deficiency Syndrome (Hiv-Aids). *Qanun*.